

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018204

International filing date: 07 December 2004 (07.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-410961
Filing date: 09 December 2003 (09.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 10 February 2005 (10.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

13.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 9 日
Date of Application:

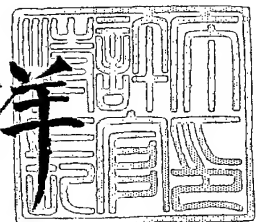
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 1 0 9 6 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 1 0 9 6 1]

出 願 人 大日本製薬株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 1 月 2 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 H15-30
【提出日】 平成15年12月 9日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/20
【発明者】
 【住所又は居所】 京都府京都市西京区大枝北沓掛町 1 丁目 5 - 3 サンシティ桂坂
 ロイヤル参番館 2 1 6
 【氏名】 藤原 恵一
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区海老江 1 丁目 7 番 1 9 号
 【氏名】 十川 清己
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府高槻市寺谷町 3 9 番 1 5 号
 【氏名】 岡本 志津雄
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県芦屋市平田町 3 番 6 号
 【氏名】 柴森 厚一郎
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区井吹台西町 6 丁目 3 - 1 3
 【氏名】 下野 法人
【特許出願人】
 【識別番号】 000002912
 【氏名又は名称】 大日本製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100099221
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 吉岡 拓之
 【電話番号】 06-6337-5931
【選任した代理人】
 【識別番号】 100124637
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 松尾 まゆみ
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 058883
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9709795
 【包括委任状番号】 0307414

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

下記成分：

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

(1) 不快な味を有する薬物、

(2) 水溶性高分子及び

(3) 賦形剤、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトール、

(c) 崩壊剤、並びに

(d) $0.01 \sim 0.5$ 重量% (最終製品一錠あたりの総重量を 100 重量%としたときの重量%、以下同様) のステアリン酸またはステアリン酸金属塩

を含有する口腔内速崩壊錠であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩 (d) の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在している口腔内速崩壊錠。

【請求項 2】

水溶性高分子が、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポビドン、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種である請求項 1 記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 3】

賦形剤が、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マルトース、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、トレハロース及びラクチトールからなる糖及び糖アルコールの群から選択される少なくとも 1 種である請求項 1 記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 4】

崩壊剤が、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、カルメロースカルシウム及びクロスカルメロースナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種である請求項 1 記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 5】

崩壊剤が、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであって、その平均粒子径が $25 \sim 60 \mu\text{m}$ であり、ヒドロキシプロポキシル基の含有量が $7 \sim 16$ 重量%である請求項 4 に記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 6】

薬物含有粒子が、

(1) 不快な味を有する薬物 1 重量部に対して、

(2) 水溶性高分子を $0.05 \sim 10$ 重量部、

(3) 賦形剤を $0.5 \sim 30$ 重量部

を造粒して得られるものである請求項 1 記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 7】

薬物含有粒子の平均粒子径が $50 \sim 500 \mu\text{m}$ である請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 8】

下記成分：

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

(1) 不快な味を有する薬物を $0.1 \sim 10$ 重量%、

(2) 水溶性高分子を $0.05 \sim 20$ 重量%及び

(3) 賦形剤を $0.05 \sim 30$ 重量%、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトールを $25 \sim 98$ 重量%、

(c) 崩壊剤を $1 \sim 10$ 重量%、並びに

(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を $0.01 \sim 0.5$ 重量%

含有する口腔内速崩壊錠であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩 (d) の実質

全量が当該速崩壊錠の表面に局在している口腔内速崩壊錠。

【請求項 9】

下記成分：

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

(1) 不快な味を有する薬物を 0.1～10 重量%、

(2) 水溶性高分子を 0.05～20 重量%及び

(3) 賦形剤を 0.05～30 重量%、

(b) 平均粒子径が 40～80 μm の D-マンニトールを 25～98 重量%、

(c) 崩壊剤を 1～10 重量%、

(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を 0.01～0.5 重量%、並びに

(e) その他の製剤化成分を 0～25 重量%

含有し、当該その他の製剤化成分 (e) を含むときはその配合量に応じて D-マンニトール (b) の量が減じられる配合比でもって構成され、

当該ステアリン酸またはステアリン酸金属塩の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在している請求項 8 記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 10】

下記成分：

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

(1) 不快な味を有する薬物を 0.1～10 重量%、

(2) 水溶性高分子を 0.05～20 重量%及び

(3) 賦形剤を 0.05～30 重量%、

(b) 平均粒子径が 40～80 μm の D-マンニトールを 25～98 重量%、

(c) 崩壊剤を 1～10 重量%、並びに

(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を 0.01～0.5 重量%

含有する口腔内速崩壊錠であって、

薬物含有粒子 (a) が、

(1) 不快な味を有する薬物 1 重量部に対して、

(2) 水溶性高分子を 0.05～10 重量部、

(3) 賦形剤を 0.5～30 重量部

を造粒して得られるものであり、

ステアリン酸またはステアリン酸金属塩 (d) の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在している口腔内速崩壊錠。

【請求項 11】

次の特性を備えることを特徴とする請求項 1～10 のいずれかに記載の口腔内速崩壊錠：

(i) 本錠を健常成人の舌のうえに置き、閉口のまま噛まない状態において 40 秒以内に崩壊し、

(ii) 日本薬局方第 14 改正に記載の溶出試験 (37℃、パドル法、50 回転/分、溶媒：水 900 ml) において、15 分後の溶出率が実質的に 85% 以上であり、

(iii) 110～200 の引っ張り強度 (N/cm^2) を有し、

(iv) 本錠を口に含むとき、薬物に比して実質的に不快な味を感じない。

【請求項 12】

不快な味を有する薬物が、(±) 4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-〔〔4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホニル〕メチル〕ベンズアミド、その酸付加塩またはこれらの水和物である請求項 1～11 のいずれかに記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 13】

下記成分：

(a) 下記の成分を造粒して得られる平均粒子径が 50～500 μm の薬物含有粒子

(1) 平均粒子径が 1～30 μm の (±) 4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-〔〔4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホニル〕メチル〕ベンズアミド、そ

の酸付加塩またはこれらの水和物を 0.1～5 重量%、

(2) 20℃においてその 2 重量%水溶液の粘度が $20 \sim 30 \text{ mm}^2 / \text{s}$ であるメチルセルロースを 0.1～15 重量%及び

(3) D-マンニトールを 0.1～25 重量%、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトールを 50～95 重量%

(c) 平均粒子径が $30 \sim 50 \mu\text{m}$ であって、ヒドロキシプロポキシル基の含有量が 10～16 重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを 3～8 重量%、並びに

(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を 0.01～0.5 重量%、
を含有する口腔内速崩壊錠であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩 (d) の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在しており、そして次の特性を備えた口腔内速崩壊錠:

(i) 本錠を健常成人の舌のうえに置き、閉口のまま噛まない状態において 40 秒以内に崩壊し、

(ii) 日本薬局方第 14 改正に記載の溶出試験 (37℃、パドル法、50 回転/分、溶媒: 水 900 ml) において、15 分後の溶出率が実質的に 85% 以上であり、

(iii) $110 \sim 200$ の引っ張り強度 (N/cm^2) を有し、

(iv) 本錠を口に含むとき、薬物に比して実質的に不快な味を感じない。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の口腔内速崩壊錠を製造するための組成物であって、

下記成分:

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

(1) 不快な味を有する薬物、

(2) 水溶性高分子及び

(3) 賦形剤、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトール、並びに

(c) 崩壊剤

を含有する組成物。

【請求項 15】

請求項 8 に記載の口腔内速崩壊錠を製造するための組成物であって、

下記成分:

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

(1) 不快な味を有する薬物を 0.1～10 重量%、

(2) 水溶性高分子を 0.05～20 重量%及び

(3) 賦形剤を 0.05～30 重量%、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトールを 25～98 重量%、並びに

(c) 崩壊剤を 1～10 重量%

を含有する組成物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の口腔内速崩壊錠の製造方法であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を杵及び臼に付着させた打錠機により請求項 14 に記載の組成物を打錠することを特徴とする方法。

【請求項 17】

請求項 8 に記載の口腔内速崩壊錠の製造方法であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を杵及び臼に付着させた打錠機により請求項 15 に記載の組成物を打錠することを特徴とする方法。

【請求項 18】

請求項 16 に記載の製造方法により製造された請求項 1 に記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 19】

請求項 17 に記載の製造方法により製造された請求項 8 に記載の口腔内速崩壊錠。

【請求項 20】

請求項 12 または 13 に記載の口腔内速崩壊錠に関する記載物を含む商業パッケージであ

って、当該口腔内速崩壊錠を胃食道逆流症（GERD）の予防もしくは治療または消化管運動機能促進に使用することができる又は使用すべきである記載を、該パッケージ上又は該パッケージ内に含む商業パッケージ。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 不快な味を有する薬物を含有する口腔内速崩壊錠

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬組成物に関するものである。具体的には、不快な味を有する薬物を含有する口腔内速崩壊錠に関する。

【背景技術】

【0002】

高齢化社会を迎え、高齢者や小児のごとき、錠剤を嚥下するのが容易でないまたは困難な患者にとって、服用しやすい口腔内速崩壊錠の開発が要望されている。また、高齢者や小児でなくとも、水なしで服用できるという利便性からしても、口腔内速崩壊錠の開発は急務である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

錠剤の製造から服用に至る間における取り扱いに支障をきたさないような十分な硬度（堅牢性）を有し、口腔内での崩壊性及び消化管内における溶出性に優れた小型錠剤を大量生産することが望まれている。加えて、不快な味を呈する薬物を含有する口腔内速崩壊錠においては、口腔内での不快な味の低減が必須である。しかし、不快な味を呈する薬物を含有する口腔内速崩壊錠において、口腔内での速やかな崩壊性ととも、消化管内での優れた溶出性という条件を担保することと、口腔内での不快な味を低減するという条件を担保することは、相反することであり、これを同時に解決することは容易でなかった。

【課題を解決するための手段】

【0004】

発明者らは種々検討した結果、これらの課題を解決することに成功し、本発明を完成した。即ち、外部滑沢打錠法により製造される口腔内速崩壊錠において、不快な味を有する薬物をこれまで徐放化のために用いられていた特定の成分と造粒し、これをその他の製剤化成分と共に打錠することにより、所望の目的が達成されることを見いだした。具体的には、外部滑沢打錠法により製造される口腔内速崩壊錠において、不快な味を有する薬物を水溶性高分子および賦形剤と造粒して得られる粒子の形態で配合することにより、所望の目的が達成されることを見出した。本発明は以下の項1～項20に関するものである。

【0005】

項1：下記成分：

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

(1) 不快な味を有する薬物、

(2) 水溶性高分子及び

(3) 賦形剤、

(b) 平均粒子径が40～80 μm のD-マンニトール、

(c) 崩壊剤、並びに

(d) 0.01～0.5重量%（最終製品一錠あたりの総重量を100重量%としたときの重量%、以下同様）のステアリン酸またはステアリン酸金属塩
を含有する口腔内速崩壊錠であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩（d）の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在している口腔内速崩壊錠。

【0006】

項2：水溶性高分子が、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポビドン、ポリビニルアルコール及びカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選択される少なくとも1種である項1記載の口腔内速崩壊錠。

【0007】

項3：賦形剤が、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マルトース、マンニトール、エリスリトール

ル、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、トレハロース及びラクチトールからなる糖及び糖アルコールの群から選択される少なくとも1種である項1記載の口腔内速崩壊錠。

【0008】

項4: 崩壊剤が、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、カルメロースカルシウム及びクロスカルメロースナトリウムからなる群から選択される少なくとも1種である項1記載の口腔内速崩壊錠。

【0009】

項5: 崩壊剤が、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであって、その平均粒子径が $25 \sim 60 \mu\text{m}$ であり、ヒドロキシプロポキシル基の含有量が7～16重量%である項4に記載の口腔内速崩壊錠。

【0010】

項6: 薬物含有粒子が、

- (1) 不快な味を有する薬物1重量部に対して、
- (2) 水溶性高分子を0.05～10重量部、
- (3) 賦形剤を0.5～30重量部

を造粒して得られるものである項1記載の口腔内速崩壊錠。

【0011】

項7: 薬物含有粒子の平均粒子径が $50 \sim 500 \mu\text{m}$ である項1～6のいずれかに記載の口腔内速崩壊錠。

【0012】

項8: 下記成分:

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

- (1) 不快な味を有する薬物を0.1～10重量%、
- (2) 水溶性高分子を0.05～20重量%及び
- (3) 賦形剤を0.05～30重量%、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ のD-マンニトールを25～98重量%、

(c) 崩壊剤を1～10重量%、並びに

(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を0.01～0.5重量%

含有する口腔内速崩壊錠であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩(d)の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在している口腔内速崩壊錠。

【0013】

項9: 下記成分:

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

- (1) 不快な味を有する薬物を0.1～10重量%、
- (2) 水溶性高分子を0.05～20重量%及び
- (3) 賦形剤を0.05～30重量%、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ のD-マンニトールを25～98重量%、

(c) 崩壊剤を1～10重量%、

(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を0.01～0.5重量%、並びに

(e) その他の製剤化成分を0～25重量%

含有し、当該その他の製剤化成分(e)を含むときはその配合量に応じてD-マンニトール(b)の量が減じられる配合比をもって構成され、当該ステアリン酸またはステアリン酸金属塩の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在している項8記載の口腔内速崩壊錠。

【0014】

項10: 下記成分:

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

- (1) 不快な味を有する薬物を0.1～10重量%、
- (2) 水溶性高分子を0.05～20重量%及び

- (3) 賦形剤を 0.05～30 重量%、
(b) 平均粒子径が 40～80 μm の D-マンニトールを 25～98 重量%、
(c) 崩壊剤を 1～10 重量%、並びに
(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を 0.01～0.5 重量%
含有する口腔内速崩壊錠であって、

薬物含有粒子 (a) が、

- (1) 不快な味を有する薬物 1 重量部に対して、
(2) 水溶性高分子を 0.05～10 重量部、
(3) 賦形剤を 0.5～30 重量部
を造粒して得られるものであり、

ステアリン酸またはステアリン酸金属塩 (d) の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在している口腔内速崩壊錠。

【0015】

項 11: 次の特性を備えることを特徴とする項 1～10 のいずれかに記載の口腔内速崩壊錠:

- (i) 本錠を健常成人の舌のうえに置き、閉口のまま嚙まない状態において 40 秒以内に崩壊し、
(ii) 日本薬局方第 14 改正に記載の溶出試験 (37℃、パドル法、50 回転/分、溶媒: 水 900 ml) において、15 分後の溶出率が実質的に 85% 以上であり、
(iii) 110～200 の引っ張り強度 (N/cm^2) を有し、
(iv) 本錠を口に含むとき、薬物に比して実質的に不快な味を感じない。

【0016】

項 12: 不快な味を有する薬物が、(±) 4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホニル]メチル]ベンズアミド、その酸付加塩またはこれらの水和物である項 1～11 のいずれかに記載の口腔内速崩壊錠。

【0017】

項 13: 下記成分:

- (a) 下記の成分を造粒して得られる平均粒子径が 50～500 μm の薬物含有粒子
(1) 平均粒子径が 1～30 μm の (±) 4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホニル]メチル]ベンズアミド、その酸付加塩またはこれらの水和物を 0.1～5 重量%、
(2) 20℃においてその 2 重量%水溶液の粘度が 20～30 mm^2/s であるメチルセルロースを 0.1～15 重量% 及び
(3) D-マンニトールを 0.1～25 重量%、
(b) 平均粒子径が 40～80 μm の D-マンニトールを 50～95 重量%
(c) 平均粒子径が 30～50 μm であって、ヒドロキシプロポキシル基の含有量が 10～16 重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを 3～8 重量%、並びに
(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を 0.01～0.5 重量%、
を含有する口腔内速崩壊錠であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩 (d) の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在しており、そして次の特性を備えた口腔内速崩壊錠:
(i) 本錠を健常成人の舌のうえに置き、閉口のまま嚙まない状態において 40 秒以内に崩壊し、
(ii) 日本薬局方第 14 改正に記載の溶出試験 (37℃、パドル法、50 回転/分、溶媒: 水 900 ml) において、15 分後の溶出率が実質的に 85% 以上であり、
(iii) 110～200 の引っ張り強度 (N/cm^2) を有し、
(iv) 本錠を口に含むとき、薬物に比して実質的に不快な味を感じない。

【0018】

項 14: 項 1 に記載の口腔内速崩壊錠を製造するための組成物であって、
下記成分:

- (a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

- (1) 不快な味を有する薬物、
 - (2) 水溶性高分子及び
 - (3) 賦形剤、
 - (b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトール、並びに
 - (c) 崩壊剤
- を含有する組成物。

【0019】

項 15: 項 8 に記載の口腔内速崩壊錠を製造するための組成物であって、下記成分:

- (a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子
 - (1) 不快な味を有する薬物を 0.1~10 重量%、
 - (2) 水溶性高分子を 0.05~20 重量% 及び
 - (3) 賦形剤を 0.05~30 重量%、
 - (b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトールを 25~98 重量%、並びに
 - (c) 崩壊剤を 1~10 重量%
- を含有する組成物。

【0020】

項 16: 項 1 に記載の口腔内速崩壊錠の製造方法であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を杵及び臼に付着させた打錠機により項 14 に記載の組成物を打錠することを特徴とする方法。

【0021】

項 17: 項 8 に記載の口腔内速崩壊錠の製造方法であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を杵及び臼に付着させた打錠機により項 15 に記載の組成物を打錠することを特徴とする方法。

【0022】

項 18: 項 16 に記載の製造方法により製造された項 1 に記載の口腔内速崩壊錠。

【0023】

項 19: 項 17 に記載の製造方法により製造された項 8 に記載の口腔内速崩壊錠。

【0024】

項 20: 項 12 または 13 に記載の口腔内速崩壊錠に関する記載物を含む商業パッケージであって、当該口腔内速崩壊錠を胃食道逆流症 (GERD) の予防もしくは治療または消化管運動機能促進に使用することができる又は使用すべきである記載を、該パッケージ上又は該パッケージ内に含む商業パッケージ。

【発明を実施するための最良の形態】**【0025】**

本発明において、「口腔内速崩壊錠」とは、錠剤を服用するために水を摂取することなく、口腔内で主として唾液により 40 秒以内に崩壊する錠剤を意味する。

【0026】

本特許請求の範囲及び本明細書において「平均粒子径」は、例えばシンパテック (SYMP ATEC) 社のレーザー回折式粒度測定器 [ヘロスアンドロドス (HELOS&RODOS)] で測定された値で表される。

【0027】

本特許請求の範囲及び本明細書において単に「重量%」で表示されたものは、最終製品一錠あたりの総重量を 100 重量%としたときの重量%を意味する。

【0028】

本発明の口腔内速崩壊錠は、下記成分:

- (a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子
 - (1) 不快な味を有する薬物、
 - (2) 水溶性高分子及び
 - (3) 賦形剤、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトール、
 (c) 崩壊剤、並びに
 (d) $0.01 \sim 0.5$ 重量% のステアリン酸またはステアリン酸金属塩
 を含有する口腔内速崩壊錠であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩 (d) の実質量が当該速崩壊錠の表面に局在している口腔内速崩壊錠であり、以下に各成分について説明する。

【0029】

(1) 不快な味を有する薬物

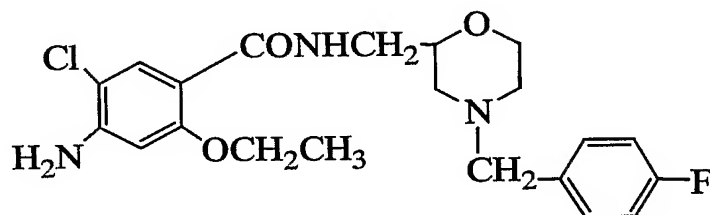
本発明に用いられる「不快な味を有する薬物」としては、医薬活性成分として疾患の治療や予防に供されるものであり、苦味、渋味、辛味のごとき不快な味を有するものであれば、特に制限されない。かかる薬物としては、解熱鎮痛消炎剤、キノロン系抗菌剤、抗生物質、抗ガン剤、胃腸薬、止しゃ剤、抗うつ剤、抗てんかん剤、降圧剤等が挙げられる。例えば、以下に示すクエン酸モサプリド、硫酸キニーネ、カフェイン、エテンザミド、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩化ベルベリン、ゾニサミド、塩酸ロペラミド、ガチフロキサシン、スパルフロキサシン、アラセプリル、クラリスロマイシンなどが例示できる。

【0030】

特に、本発明は、不快な味を有する薬物として (±) 4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-〔〔4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホニル〕メチル〕ベンズアミド (以下、本化合物を「モサプリド」ということがある。)、その酸付加塩またはこれらの水和物に適用される。本化合物は次式で表され、選択的セロトニン 5-HT₄ 受容体アゴニストとして消化管機能促進剤や胃食道逆流予防治療剤として有用である。本化合物のクエン酸・2水和物は水にほとんど溶けない苦味のある化合物である。

【0031】

【化1】



【0032】

当該化合物は米国特許第4,870,074号公報に開示されており、その実施例 245 にはクエン酸モサプリドを含有する錠剤が記載されている。しかし、この錠剤は口腔内速崩壊錠ではない。また、クエン酸モサプリドを含む錠剤が「ガスモチン」なる商標名のもとに日本で販売されているが、この錠剤も口腔内速崩壊錠ではない。

【0033】

また、特開平 11-349475 号公報には、非晶質乳糖含有低圧形成された錠剤を相対湿度 60%~90% の雰囲気下に放置し、非晶質乳糖を結晶乳糖に変換させることを特徴とするクエン酸モサプリドの口腔内崩壊錠の製造方法が開示されている。更に、特開平 11-263723 号公報には、(a) 水に対する溶解度が高い糖類の少なくとも一種と水溶性結合剤の少なくとも一種を水単独又は水とアルコール類からなる混合物に溶解させる工程、(b) 上記工程 (a) で得られる溶液に少なくとも一種の賦形剤を混合し、造粒、乾燥した後、低圧で打錠する工程、(c) 上記工程 (b) で得られる錠剤をエージングする工程からなり、工程 (b) において薬物を造粒前又は打錠前に混合することを特徴とする

クエン酸モサプリドの口腔内崩壊錠の製造方法が開示されている。

【0034】

この(±) 4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホニル]メチル]ベンズアミドは、米国特許第4,870,074号公報の開示に従って製造できる。本化合物の酸付加塩としては、例えば酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩などが挙げられ、クエン酸塩が好適である。特にクエン酸モサプリド2水和物が好ましい。

【0035】

当該薬物の配合量は、口腔内速崩壊錠100重量%あたり、通常、0.1~10重量%であるが、好ましくは0.1~5重量%程度である。本発明においては、打錠する前に薬物含有粒子を調製するため、薬物を、平均粒子径が $1\mu\text{m}$ ~ $30\mu\text{m}$ 、好ましくは平均粒子径が $1\mu\text{m}$ ~ $15\mu\text{m}$ に微粉碎化することが推奨される。

【0036】

(2) 水溶性高分子

本発明の薬物含有粒子に配合される「水溶性高分子」は不快な味のマスキング機能を有し、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポビドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが例示できる。この中でメチルセルロースが好ましく、20℃においてその2重量%水溶液の粘度を日本薬局方第14改正に従って測定したとき、 $5\sim 60\text{mm}^2/\text{s}$ のものがより好ましく、より好ましくは当該粘度が $20\sim 30\text{mm}^2/\text{s}$ のものがよい。

【0037】

水溶性高分子の配合量としては、通常、薬物1重量部に対して、0.05~10重量部程度、好ましくは、0.1~5重量部程度がよい。

【0038】

口腔内速崩壊錠100重量%あたりの当該水溶性高分子の配合量としては、0.05~20重量%、好ましくは0.1~15重量%程度である。

【0039】

(3) 賦形剤

本発明の薬物含有粒子に配合される「賦形剤」は溶出特性を向上させるものであり、例えば、糖又は糖アルコールが挙げられる。糖アルコールとしては、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、トレハロース、ラクチトールが、糖としては、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マルトースが例示できる。好ましくはD-マンニトールである。

【0040】

賦形剤の配合量は、速溶性が達成できる量であり、通常、薬物1重量部に対して、0.5~30重量部程度、好ましくは1~25重量部程度がよい。

【0041】

口腔内速崩壊錠100重量%あたりの賦形剤の配合量は、通常、0.05~30重量%、好ましくは0.1~25重量%程度である。

【0042】

(a) 薬物含有粒子

当該粒子は、上記(1)~(3)の各成分を造粒して得られるものである。この他に以下に示す、矯味剤、流動化剤、安定化剤、界面活性剤等を粒子内に配合してもよい。その粒子の平均粒子径は $500\mu\text{m}$ 程度以下が好ましく、例えば、 $50\sim 500\mu\text{m}$ 、好ましくは、 $50\sim 400\mu\text{m}$ 、より好ましくは $100\sim 300\mu\text{m}$ 程度である。

【0043】

好ましくは、不快な味を有する薬物1重量部に対して、水溶性高分子を0.05~10重量部、賦形剤を0.5~30重量部配合した薬物含有粒子がよい。

【0044】

本発明における「薬物含有粒子」においては、薬物のまわりに水溶性高分子が完全に被膜されている状態ではなく、薬物もその粒子表面の存在する。

【0045】

(b) D-マンニトール

本発明で用いられるD-マンニトールの平均粒子径は、通常40～80 μ mである。

【0046】

D-マンニトールの配合量は、通常、25～98重量%であるが、好ましくは50～95重量%である。

【0047】

なお、後述する「その他の製剤化成分」が配合される場合には、その量によりD-マンニトールの配合量は減じられることもある。

【0048】

(c) 崩壊剤

本発明に用いられる崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウムなどが挙げられる。その配合量は、通常、1～10重量%の範囲から選ばれるが、好ましくは3～8重量%の範囲から選ばれる。

【0049】

この中で低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。その低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、平均粒子径が、通常、25～60 μ m、好ましくは30～50 μ mのものが使用できる。そのヒドロキシプロピル基含量は、通常は5～16重量%であるが、好ましくは7～16重量%であるものが使用され、より好ましくは10～16重量%であるものが使用される。そのゆるめ嵩密度は、通常、0.2～0.5g/mlの範囲であるものが使用され、好ましくは0.25～0.4g/mlの範囲であるものが使用される。また、固め嵩密度が通常、0.4～0.7g/mlの範囲であるものが使用される。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの好適な具体例としては、例えば、信越化学工業製のLH-21が挙げられる。なお、ゆるめ嵩密度及び固め嵩密度は、例えば、特開2001-322927号公報や特開2001-328948号公報に記載された方法により測定することができる。

【0050】

(d) ステアリン酸またはステアリン酸金属塩

本発明で用いられるステアリン酸またはステアリン酸金属塩としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウムなどが挙げられるが、この中でステアリン酸マグネシウムが好ましい。ステアリン酸またはステアリン酸金属塩の平均粒子径は0.5～50 μ m、好ましくは1～30 μ mである。ステアリン酸またはステアリン酸金属塩の配合量は、通常0.01～0.5重量%であり、好ましくは0.02～0.3重量%である。

【0051】

(e) その他の製剤化成分

本発明で用いられることもある「その他の製剤化成分」としては、配合しても不都合がなく、且つ、配合の必要性があるものならばいずれでもよい。例えば、矯味剤、結合剤、賦形剤、安定化剤、界面活性剤、内部滑沢剤、流動化剤、着色剤、香料などがその例として挙げられる。「その他の製剤化成分」の配合量は0～25重量%であり、この製剤化成分を含むときはその配合量に応じてD-マンニトール(b)の量が減じられる配合比でもって構成される。

【0052】

矯味剤

本発明においては、矯味剤を配合してもよい。具体的には、ネオテーム、ソーマチン(タウマチン)、アスパルテーム、ステビア、サッカリンナトリウム、グルタミン酸ナトリウムなどが挙げられ、これらは単品で使用してもよいが、二種または数種の併用であって

もよい。

【0053】

例えば、矯味の発現の速いものと矯味の発現の遅いものを併用してもよい。矯味の発現の速いものとしては、ネオテーム、グルタミン酸ナトリウム、サッカリンナトリウム等が挙げられ、矯味の発現の遅いものとしては、ソーマチン、ステビア等が挙げられる。

【0054】

矯味剤の配合量は、不快な味を遮蔽するに必要な量であり、最終錠剤を口に含んだとき不快な味は遮蔽されていることが必要であるが、甘みを感じる必要性は少ない。

【0055】

結合剤

結合剤の具体例としては、アラビアゴム、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、ゼラチン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、デキストリン、ポビドンなどが挙げられる。

【0056】

結合剤の配合量は、錠剤の硬度を維持し、且つ口腔内での崩壊に支障のない量であればよい。

【0057】

賦形剤

賦形剤の具体例としては、乳糖、デンプン、ショ糖、エリスリトール、トレハロース、無水リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウムなどが挙げられる。

【0058】

安定化剤

安定化剤の具体例としては、エデト酸ナトリウム、トコフェロールなどが挙げられる。

【0059】

界面活性剤

界面活性剤の具体例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、硬化油などが挙げられる。

【0060】

内部滑沢剤

ここにおける内部滑沢剤とは、錠剤の内部に配合してもよい滑沢剤であり、その具体例としては、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、硬化油、マクロゴールなどが挙げられる。

【0061】

流動化剤

流動化剤の具体例としては軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

【0062】

着色剤

着色剤の具体例としては、食用色素、三二酸化鉄、カルミンなどが挙げられる。

【0063】

香料

香料の具体例としては、ストロベリーを含む種々の果実香料並びにヨーグルト、ミント、メントールなどが挙げられる。

【0064】

口腔内速崩壊錠の製造方法

次に本発明の口腔内速崩壊錠の製造方法について説明する。

【0065】

「薬物含有粒子」は例えば、以下のようにして製造することができる。

【0066】

本発明における「薬物含有粒子」は、顆粒であり、慣用の方法により製造することがで

きる。薬物含有粒子は例えば、不快な味を有する薬物、水溶性高分子及び賦形剤を、攪拌造粒法、押出し造粒法、流動層造粒法、解砕造粒法などの慣用の造粒法に従って製造することができるが、攪拌造粒法が好ましい。

【0067】

本発明の口腔内速崩壊錠は、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を杵及び臼に付着させた打錠機により、上述の「薬物含有粒子」を前述の製剤化成分とともに打錠することにより製造できる。例えば、薬物含有粒子、平均粒子径 $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトール及び崩壊剤を、混合機を用いて混合して得られたものを打錠してもよいし、薬物含有粒子、平均粒子径 $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトール及び崩壊剤を、適当な造粒機より造粒、乾燥、整粒することにより得られたものを打錠してもよい。または、平均粒子径 $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトールと崩壊剤との混合物を造粒したのち打錠前に薬物含有粒子を混合して得られたものを打錠してもよい。また、必要に応じて着色剤、矯味剤などのその他の製剤化成分を加える場合には、これらを水等の溶媒に溶解あるいは分散させたものを上記混合物に添加し、次いで適当な造粒機より造粒、乾燥、整粒することにより得られたものを打錠してもよい。

【0068】

ここにおいて、「ステアリン酸またはステアリン酸金属塩を杵及び臼に付着」させることは、手動で行ってもよいが、機械的に行うのがよい。このような機械的な方法は「外部滑沢打錠法」と呼ばれている。「外部滑沢打錠法」は、例えば特公昭 41-11273 号公報に記載されているように、一般にステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を打錠すべき粉体に添加せずに、適当な打錠機を用い臼内面及び杵の粉体接触面に滑沢剤を噴きつけるか又は塗布した後、臼中に打錠されるべき粉体が充填される機能を持つ圧縮成型装置で成形する方法又は技術を意味する。本発明におけるステアリン酸またはステアリン酸金属塩は、通常、錠剤のほぼ表面に局在することになる。しかし、滑沢剤の供給装置を装着した打錠機の種類によっては、噴霧されたすべての滑沢剤が臼内面及び杵に付着されないこともあるので、その場合には滑沢剤の少量の一部が原料組成物に混入することもある。しかし、錠剤内部への滑沢剤の混入が少量である限り錠剤の性質に影響を与えるものではない。従って、このような錠剤も本発明の口腔内速崩壊錠に含まれる。

【0069】

本発明に用いられる上記外部滑沢打錠法を可能とする手段や装置としては、例えば、前記特開 2001-205493 号公報及び特開 2001-293599 号公報に記載の外部滑沢剤供給手段や装置及び外部滑沢剤回収手段が挙げられる。また、楠尚著、「外部滑沢噴霧システム」、製剤機械技術研究会誌、製剤機械技術研究会、2001 年、第 10 巻、第 2 号、p. 60～66 にも、本発明に用いられる上記外部滑沢打錠法を可能とする手段や装置について詳細に記載されている。

【0070】

具体的には、薬物含有粒子、平均粒子径 $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトール、崩壊剤、必要に応じてその他の製剤化成分からなる粉体を打錠する際に、成形された錠剤において、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩が 0.01～0.5 重量%の含量となるように、あらかじめ滑沢剤としてステアリン酸またはステアリン酸金属塩を連続的に噴霧してこれを杵及び臼に付着させ、錠剤成形に利用されなかった余剰のステアリン酸またはステアリン酸金属塩を連続的に回収するような外部滑沢剤供給装置及び外部滑沢剤回収装置を装着した打錠機により連続的に錠剤に成形する。

【0071】

そして、滑沢剤は定常な風量の気流中に分散させて杵及び臼に吹き付けることが好ましい。外部滑沢打錠時の定常な噴霧風量は、上記楠尚の文献には最小分散風量として、 $10 \text{ L/min. (Normal)}$ と記載されているが、本発明においては、 $5 \sim 30 \text{ L/min. (Normal)}$ の風量で滑沢剤の分散状態が良く、打錠機内の打錠用粉末の舞い上がりが少なく、連続打錠を行うことができる。好ましくは $8 \sim 15 \text{ L/min. (Normal)}$ の風量である。一方、 $30 \text{ L/min. (Normal)}$ より大きい風量では打錠機内で打錠用粉末が舞い上がり、

連続打錠に支障が生じる。なお、「L/min.(Normal):リットル/分(ノルマル)」は、空気量を表すときの単位で、1気圧、0℃の状態に換算した気体の流量を表す。打錠圧は、通常、50~250MPa/cm²、好ましくは80~200MPa/cm²である。

【0072】

かくして得られる本発明の口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかな崩壊性及び適度な引っ張り強度を示す。本発明の口腔内速崩壊錠の崩壊時間は、口腔内において通常、5~40秒であり、引っ張り強度は、通常、100~300N/cm²で、好ましくは110~200N/cm²である。なお、この引っ張り強度はシュロイニゲル(SCHLEUNIGER)硬度計により求めた破断荷重から下記に示す式(ここにおいて、 π は円周率を意味する)にて算出した。

【0073】

引っ張り強度(N/cm²) = $2 \times \text{破断荷重(N)} / (\pi \times \text{錠剤直径(cm)} \times \text{錠剤厚み(cm)})$

また、本発明の口腔内速崩壊錠は、口腔内で薬物に由来する不快な味を感じさせることなく、消化管内での溶出性もよく、日本薬局方第14改正に記載の溶出試験(37℃、パドル法、50回転/分、溶媒:水900ml)において、15分後の溶出率が実質的に85%以上である。

【0074】

かくして得られた本発明の口腔内速崩壊錠は、口腔内速崩壊錠に関する情報を記載した記載物とともに包装され、流通する。記載物はパッケージ上であってもよいし、パッケージ内に指示書として含めてもよい。ここにおいて、「口腔内速崩壊錠に関する情報」としては、例えば、薬物が、(±)4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホニル]メチル]ベンズアミド、その酸付加塩またはこれらの水和物の場合には、胃食道逆流症(GERD)の予防もしくは治療または消化管運動機能促進に使用することができる、又は使用すべきであるといった情報が挙げられる。

【実施例】

【0075】

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されない。以下の実施例において、目的とする錠剤は、外部滑沢剤供給機能及び回収機能を有する外部滑沢噴霧システム(菊水製作所製、ELS-P1)を備えた回転式打錠機(菊水製作所製、コレクト19K型)にて製造し噴霧したが、利用されない余剰のステアリン酸マグネシウムは連続的に回収した。また、1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量は、製造した錠剤を原子発光分析法でマグネシウム量を測定することにより求めた。

【0076】

実施例1

【0077】

【表1】

実施例1 処方

	成 分	配合量 (g)	最終製品中の 濃度(重量%)
薬物含有粒子 (a)	クエン酸モサプリド・2水和物	264.5	2.6
	(クエン酸モサプリドとして)	(250)	(2.5)
	メチルセルロース	250	2.5
	D-マンニトール	750	7.5
(a)	薬物含有粒子	126.45	12.6
(b)	D-マンニトール	793.55	79.4
(c)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	7.5
(e)	ソーマチン	1	0.1
	グルタミン酸ナトリウム	1	0.1
	メントール	1	0.1
(d)	ステアリン酸マグネシウム	過剰	0.2

【0078】

尚、表1中、クエン酸モサプリド・2水和物とは、(±)4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[[4-(4-フルオロベンジル)-2-モルホニル]メチル]ベンズアミド クエン酸塩・2水和物であって、大日本製薬(株)製のものを使用した(平均粒子径約3 μ m)。

【0079】

メチルセルロースは、信越化学工業製のメトロースSM-25(粘度25.3mm²/s)を使用し、D-マンニトールは、ロケット(ROQUETTE)製のMANNITOL 60(平均粒子径60 μ m)を用いた。

【0080】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、信越化学工業製のLH-21(平均粒子径37 μ m、ゆるめ嵩密度0.34g/ml、固め嵩密度0.60g/ml、ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%)を使用した。

【0081】

ソーマチンは、三栄源エフ・エフ・アイ製のサンスイートTを使用し、グルタミン酸ナトリウムは味の素株式会社製のものを使用した。

【0082】

メントールは、三栄源エフ・エフ・アイ製のサンフィックスメントールNo. 25206を使用し、ステアリン酸マグネシウムは太平化学製のもの(平均粒子径7.5 μ m)を使用した。

【0083】

本発明の口腔内速崩壊錠は、上記処方に従って製造した。すなわち、薬物含有粒子を構成する各成分を攪拌造粒機(パウレック製、FM-VG-05)で精製水130gを噴霧して造粒し、引き続き棚型乾燥機で乾燥した。得られた粒子を32メッシュ(目開き500 μ m)の篩で篩過し、平均粒子径が約250 μ mの薬物含有粒子を得た。

【0084】

得られた薬物含有粒子の126.45gを秤量し、これとD-マンニトール、低置換度

ヒドロキシプロピルセルロース、ソーマチン、グルタミン酸ナトリウムの各成分とを攪拌造粒機（パウレック製、FM-VG-05）を用いて精製水140gを噴霧して造粒し、引き続き棚型乾燥機で乾燥した。得られた粒子を22メッシュ（目開き710 μ m）の篩で篩過した。

【0085】

これにメントールを混合し、ついでステアリン酸マグネシウムを、約15g/hの供給量で、定常風量10L/min（Normal）で噴霧しながら、打錠圧：100～120MPa/cm²で打錠し、1錠重量200mg、直径8mmの錠剤を製造した。そして、1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量を測定したところ約0.2重量%であった。

【0086】

実施例2～9

実施例1と同様にして、下記表2の処方に従って、表3に示す濃度の口腔内速崩壊錠（200mg錠）を製造した。

【0087】

【表2】

処方（配合量）		（単位：g）							
	成 分	実施例							
		2	3	4	5	6	7	8	9
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5	264.5
	（クエン酸モサプリドとして）	（250）	（250）	（250）	（250）	（250）	（250）	（250）	（250）
	メチルセルロース	25	50	125	500	1000	250	250	250
	(a) D-マンニトール	750	750	750	750	750	250	500	1250
(a)	薬物含有粒子	103.95	106.45	113.95	151.45	201.45	76.45	101.45	176.45
(b)	D-マンニトール	816.05	813.55	806.05	768.55	718.55	843.55	818.55	743.55
(c)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	75	75	75	75	75	75	75
(e)	ソーマチン	1	1	1	1	1	1	1	1
	グルタミン酸ナトリウム	1	1	1	1	1	1	1	1
	メントール	1	1	1	1	1	1	1	1
(d)	ステアリン酸マグネシウム	過剰	過剰	過剰	過剰	過剰	過剰	過剰	過剰

【0088】

【表 3】

最終製品中の濃度 (重量%)

	成 分	実施例							
		2	3	4	5	6	7	8	9
薬物含有粒子	クエン酸モサプリド・2水和物	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	(クエン酸モサプリドとして)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)
	メチルセルロース	0.25	0.5	1.25	5	10	2.5	2.5	2.5
	(a) D-マンニトール	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	2.5	5	12.5
(a)	薬物含有粒子	10.4	10.6	11.4	15.1	20.1	7.6	10.1	17.6
(b)	D-マンニトール	81.6	81.4	80.6	76.9	71.9	84.4	81.9	74.4
(c)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
(e)	ソーマチン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	グルタミン酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	メントール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
(d)	ステアリン酸マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

【0089】

実施例 10 及び 11

実施例 1 と同様にして、表 4 に記載の口腔内速崩壊錠を製造した。但し、実施例 11 の錠剤においては、攪拌造粒機を用いず、万能混合攪拌機（ダルトン製、5 DM）を用い、また精製水は噴霧ではなく、注加した。

【0090】

【表 4】

実施例 10 及び 11 処方

	成 分	配合量 (g)		最終製品中の 濃度(重量%)	
		実施例		実施例	
		10	11	10	11
薬物含有粒子 (a)	カフェイン	250	—	5	—
	リン酸コデイン	—	4	—	1
	メチルセルロース	250	20	5	5
	D-マンニトール	750	76	15	19
	ソーマチン	5	0.2	0.1	0.05
	グルタミン酸ナトリウム	5	0.2	0.1	0.05
	薬物含有粒子	252	100.4	25.2	25.1
(b)	D-マンニトール	670	268	67	67
(c)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	30	7.5	7.5
(e)	ソーマチン	—	0.2	—	0.05
	グルタミン酸ナトリウム	—	0.2	—	0.05
	メントール	1	0.4	0.1	0.1
(d)	ステアリン酸マグネシウム	過剰	過剰	0.2	0.2

【0091】

比較例 1

実施例 1 と同様にして下記表 5 に記載の口腔内速崩壊錠を製造した。なお、この錠剤は、薬物含有粒子に賦形剤としての D-マンニトールが配合されていない点において、本発明とは区別される。

【0092】

【表 5】

比較例 1 処方

	成 分	配合量 (g)	最終製品中の 濃度(重量%)
薬物含有粒子 (a)	クエン酸モサプリド・2水和物	264.5	2.6
	(クエン酸モサプリドとして)	(250)	(2.5)
	メチルセルロース	250	2.5
	D-マンニトール	-	-
(a)	薬物含有粒子	51.45	5.1
(b)	D-マンニトール	868.55	86.9
(c)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	75	7.5
(e)	ソーマチン	1	0.1
	グルタミン酸ナトリウム	1	0.1
	メントール	1	0.1
(d)	ステアリン酸マグネシウム	過剰	0.2

【0093】

試験例

各実施例及び比較例で製造された錠剤の特性を調べ、表6の結果を得た。また、実施例1の錠剤と比較例1の錠剤の溶出試験での経時的变化を図1に示す。

【0094】

【表 6】

錠剤		崩壊時間 (秒)		引っ張り 強度* ³ (N/cm ²)	不快な 味の遮 蔽度* ⁴	服用 感* ⁵	溶出 試験* ⁶
		日本薬局方* ¹	口腔内* ²				
実施例	1	1 4	1 7	1 6 2	◎	—	○
	2	1 3	1 5	1 1 8	○	—	○
	3	1 3	1 7	1 2 8	○	—	○
	4	1 5	2 0	1 7 5	◎	—	○
	5	1 3	1 8	1 3 3	◎	—	○
	6	1 3	2 7	1 5 9	◎	—	○
	7	1 4	2 3	1 2 8	○	—	○
	8	1 4	2 2	1 4 6	◎	—	○
	9	1 3	1 6	1 6 4	◎	—	○
	10	2 0	3 4	1 7 7	○	—	○
	11	1 9	3 6	1 5 4	○	—	○
比較例	1	1 5	1 5	1 4 1	×	—	×

*1：日本薬局方第14改正記載の崩壊試験（条件：補助盤なし）

*2：健康な成人男子3名をパネラーとして選び、本錠を舌の上に置き、閉口のまま噛まない状態において錠剤が崩壊するまでの時間

*3：引っ張り強度はシュロイニゲル（SCHLEUNIGER）硬度計により求めた破断荷重から下記に示す式（ここにおいて、 π は円周率を意味する）にて算出した。

$$\text{引っ張り強度 (N/cm}^2\text{)} = 2 \times \text{破断荷重 (N)} / (\pi \times \text{錠剤直径 (cm)} \times \text{錠剤厚み (cm)})$$

*4：不快な味の遮蔽度（薬物と比較して）

◎：明らかに遮蔽効果があり、不快な味は全く感じられなかった

○：遮蔽効果はあり、ほぼ完全に不快な味を遮蔽することができ、実質的に不快な味を感じなかった

×：遮蔽効果はややあったが、不快な味を感じた

*5：服用感

＋：ざらつく

－：ざらつかない

*6：日本薬局方第14改正に記載の溶出試験（37℃、パドル法、50回転/分、溶媒：水900ml）において、15分後の溶出率が実質的に85%以上であるものを○、それ未満であるものを×とした。

【産業上の利用可能性】

【0095】

本発明によれば、不快な味を有する薬物に関して、錠剤の製造から服用に至る間における取り扱いに支障をきたさないような十分な硬度（堅牢性）を有し、小型で不快な味を感じることのなく、服用感が良好で、口腔内での崩壊性及び消化管内における溶出性に優れた錠剤を大量生産することができる。

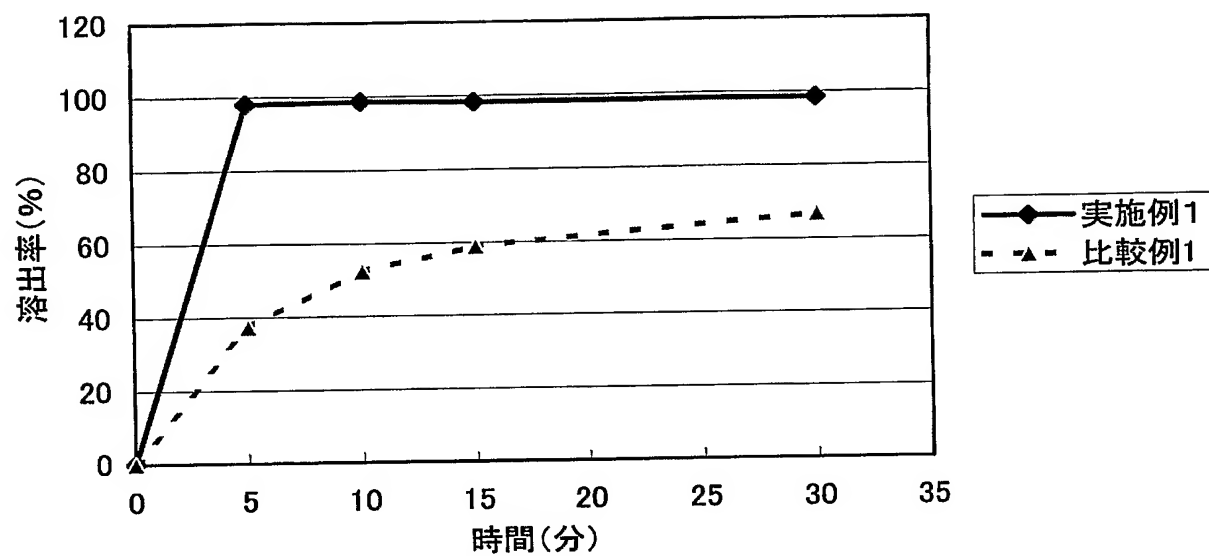
【図面の簡単な説明】

【 0 0 9 6 】

【図 1】 実施例1及び比較例 1 の各錠剤の溶出試験の結果を示す。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 不快な味を有する薬物に関して、錠剤の製造から服用に至る間における取り扱いに支障をきたさないような十分な硬度を有し、小型で不快な味を感じることなく、服用感が良好で、口腔内での崩壊性及び消化管内における溶出性に優れた錠剤を大量生産することを目的とする。

【解決手段】 下記成分：

(a) 下記の成分を造粒して得られる薬物含有粒子

- (1) 不快な味を有する薬物、
- (2) 水溶性高分子及び
- (3) 賦形剤、

(b) 平均粒子径が $40 \sim 80 \mu\text{m}$ の D-マンニトール、

(c) 崩壊剤、並びに

(d) 0.01 重量% ~ 0.5 重量% のステアリン酸またはステアリン酸金属塩
を含有する口腔内速崩壊錠であって、ステアリン酸またはステアリン酸金属塩 (d) の実質全量が当該速崩壊錠の表面に局在している口腔内速崩壊錠。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 4 1 0 9 6 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 1 2]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号

氏 名

大日本製薬株式会社